

УДК 616.858-085:615.457

DOI: <https://doi.org/10.22141/aomfs.1.2.2024.17>Гріжимальська К.Ю. , Комаровська І.В. , Кукуруза Т.Ю. 

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Особливості застосування слъозозамінників залежно від форми випуску при лікуванні хвороби сухого ока у пацієнтів з хворобою Паркінсона

Cite: Archive of Ophthalmology and Maxillofacial Surgery of Ukraine. 2024;1(2):90-93. doi: 0.22141/aomfs.1.2.2024.17

Резюме. Хвороба Паркінсона є другим за поширеністю у світі нейродегенеративним захворюванням у людей похилого віку. Відповідно до статистичних даних кількість людей з хворобою Паркінсона у 2030 році сягне 10 мільйонів. Специфічні симптоми паркінсонізму, зокрема тремтіння, брадиказія, ригідність м'язів, впливають на якість життя цих пацієнтів та їх можливість виконувати звичні повсякденні маніпуляції. Некроз дофамінергічних нейронів у чорній субстанції головного мозку, яка відповідає за синтез нейромедіатора дофаміну, призводить до зниження його вироблення, спричиняючи зменшення частоти моргань, що є вирішальною для адекватного зволоження поверхні очей. Окрім того, у пацієнтів з хворобою Паркінсона низка біохімічних процесів спричиняє специфічні зміни стану слізної плівки, серед яких, наприклад, зміна структури секрету мейбомієвих залоз, який є зовнішнім шаром слізної плівки, забезпечує утримання слъози на поверхні ока та запобігає випаровуванню її водної складової частини. У лікуванні хвороби сухого ока (ХСО) на сьогодні не завжди вдається досягти успіху навіть у пацієнтів без обтяженого супутньою патологією анамнезу. Найкращі результати у зменшенні проявів ХСО досягаються призначенням слъозозамінників. Однак з огляду на основні прояви хвороби Паркінсона звичне використання слъозозамінників у вигляді очних крапель супроводжується труднощами і потребує сторонньої допомоги. Пошук нових методів лікування ХСО та шляхів введення слъозозамінників є надзвичайно актуальним. Розуміння того, що діагноз «хвороба Паркінсона» необоротний і пацієнти з цією хворобою будуть жити тривало, спонукає лікарів усіх спеціальностей, які мають будь-який стосунок до симптомів, що проявляються у таких пацієнтів, максимально полегшити їхнє життя та зробити старіння якомога комфортнішим.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; хвороба сухого ока; паркінсонізм; слъозозамісна терапія

Вступ

Неврологічні розлади сьогодні є головним джерелом інвалідизації в усьому світі, а старіння збільшує тягар нейродегенеративних розладів [1]. Хвороба Паркінсона є другим за поширеністю після хвороби Альцгеймера нейродегенеративним захворюванням серед людей похилого віку з більшою поширеністю серед чоловіків незалежно від раси та соціального класу. Хвороба Паркінсона вражає близько 1,5–2,0 % людей похилого віку старше 60 років і 4 % людей старше 80 років [2]. З настанням ери старіння очікується, що поширеність даного захворювання в майбутньому неухильно зро-

статиме. Якщо нинішня тенденція збережеться, то до 2030 року кількість пацієнтів з хворобою Паркінсона у всьому світі зросте приблизно до 10 мільйонів [1, 3], а до 2050 року ця кількість має подвоїтися [4].

За статистикою МОЗ, в Україні зареєстровано понад 23 000 людей із хворобою Паркінсона, або 61,4 на 100 000 населення. Кожного року про цей діагноз дізнаються від лікарів 2500 українців [5].

У патогенезі виникнення хвороби Паркінсона має значення некроз дофамінергічних нейронів у чорній субстанції головного мозку, яка відповідає за синтез нейромедіатора дофаміну, що призводить до його



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Гріжимальська Катерина Юріївна, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри очних хвороб, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: gkayarina@gmail.com; тел.: +380 (97) 179-21-73

For correspondence: Kateryna Yu. Hrizhymalska, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: gkayarina@gmail.com; phone: +380 (97) 179-21-73

Full list of authors information is available at the end of the article.

зменшення в синаптичній щілині. Моноаміноксидаза В (МАО-В) руйнує дофамін, сприяючи накопиченню глутамату та окиснювальному стресу з вивільненням вільних радикалів, викликаючи ексайтотоксичність [2].

Серед клінічних проявів хвороби Паркінсона виділяють три основних симптоми, за наявності яких на сьогодні встановлюється даний діагноз:

- тремтіння — тремор, який зазвичай починається з голови й руки (частіше коли кінцівка розслаблена);
- брадикінезію — уповільнення руху, коли фізичні рухи набагато повільніші за норму, що може ускладнювати повсякденні завдання і призвести до характерного повільного пересування дуже маленькими кроками;
- ригідність — скутість і напругу у м'язах, що може ускладнити переміщення і вираз обличчя, а також може призвести до болісних м'язових спазмів (дистонія).

Однак, окрім моторних розладів, у цих пацієнтів представлений широкий спектр і немоторних симптомів, серед яких значне місце посідають розлади зору з важливими наслідками для якості життя пацієнтів з хворобою Паркінсона [6].

Як уже відмічалось, одним із патофізіологічних механізмів розвитку хвороби Паркінсона є зниження рівня дофаміну.

Розлади зору можуть бути побічними ефектами лікування, що призначається пацієнтам з хворобою Паркінсона, як-от дофамінергічних, холінергічних або норадренергічних препаратів, а також хірургічних втручань, як-от глибока стимуляція мозку (DBS) і палідотомія [9].

Згідно з даними літератури у 70 % пацієнтів визнається хвороба сухого ока (ХСО) [11].

Як відомо, в патогенезі ХСО виділяють дві ключові ланки — недостатність водного компонента сльози та надмірне випаровування.

Нейрохімічний контроль моргання здійснюється дофамінергічною, ГАМКергічною та холінергічною системами стовбура мозку. Оскільки визначено, що у пацієнтів з хворобою Паркінсона недостатній рівень вироблення дофаміну, однією з причин високого відсотка ХСО у цих пацієнтів є зменшення частоти моргань, яке має вирішальне значення для підтримки адекватної слізної плівки на поверхні очей [13]. Внаслідок моргання відбувається виділення секрету мейбомієвих залоз, який є основною частиною ліпідного шару сльози, що вкриває водно-муциновий шар та перешкоджає його випаровуванню. У пацієнтів з хворобою Паркінсона за рахунок зменшення частоти моргань у поєднанні зі змінною структури мейбума [14] пришвидшується час розриву слізної плівки і, як наслідок, відбувається надмірне випаровування водного шару сльози. Підвищення рівня осмолярності сльози, яка на сьогодні прийнята як золотий стандарт у діагностиці ХСО [16], було визначено в кількох незалежних клінічних дослідженнях [17–19]. Ці ж дослідження демонструють і значне зниження показника тесту Ширмера, що вірогідно корелює з контрольними групами пацієнтів без хвороби Паркінсона.

Жоден із методів лікування хвороби Паркінсона, досліджених на сьогодні, ще не отримав клінічно підтвердженого ефекту, що змінює перебіг захворювання [3]. Але деякі доступні методи допомагають полегшити

симптоми та підтримувати якість життя: підтримувальна терапія (наприклад, фізіотерапія), медикаментозне лікування та хірургія для деяких пацієнтів. Однак, як вже згадувалося, ці методи поглиблюють інші симптоми та ускладнення, які є частими у даної групи пацієнтів.

Розуміння того, що діагноз хвороби Паркінсона не-оборотний і пацієнти будуть жити тривало з цією хворобою, спонукає лікарів усіх спеціальностей, які мають будь-який стосунок до симптомів, що проявляються у таких пацієнтів, максимально полегшити їхнє життя та зробити старіння якомога комфортнішим.

Симптоматичне лікування ХСО є складним навіть у пацієнтів без супутньої патології. У контексті лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона симптоматичне лікування взагалі не вивчалось спеціально. Пацієнтам можна порадити свідомо збільшити частоту моргань, але цього важко досягти, оскільки вони зазвичай цього не усвідомлюють. Штучні сльози (очні краплі) є нині основним методом лікування ХСО, що часто призводить до значного зменшення дискомфорту та навіть покращення гостроти зору [9].

Метою дослідження була оцінка зручності та ефективності застосування безконсервантного сльозозамінника з 0,05% гіалуроновою кислотою у формі спрею в лікуванні хвороби сухого ока у пацієнтів з хворобою Паркінсона порівняно з сльозозамінником у вигляді очних крапель.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі неврологічного відділення для дорослих № 3 Вінницької обласної клінічної психоневрологічної лікарні імені академіка О.І. Ющенка протягом листопада 2023 року — березня 2024 року.

Під спостереженням перебували 37 пацієнтів (23 жінки та 14 чоловіків) з діагностованою хворобою Паркінсона. Середній вік пацієнтів становив 78 років (59–84). Стаж хвороби Паркінсона — від 2 до 9 років. Пацієнти були відібрані згідно з критерієм поєднання скарг на різь, почервоніння очей, відчуття стороннього тіла в очах, підвищення чутливості до дії вітру та сонця, відчуття сухості очей, що турбували протягом щонайменше 6 місяців.

У дослідження не включалися пацієнти, що мали будь-яке хронічне офтальмологічне захворювання (окрім початкової та незрілої катаракти), мали в анамнезі оперативне втручання на органі зору чи тривало використовували інстиляції будь-яких офтальмологічних розчинів.

Усім пацієнтам було проведено загальний офтальмологічний огляд, що включав визначення гостроти зору, вимірювання ВОТ, периметрію за Ферстером, біомікроскопію переднього відрізка ока та огляд очного дна.

Окрім того, усім пацієнтам було проведено тест Ширмера, пробу Норна та класичне OSDI-опитування.

Результати та обговорення

Загальний офтальмологічний огляд дозволив коректно відібрати групу обстежуваних. Додаткові методи обстеження виявили, що у 95 % пацієнтів (35 осіб), що знаходились під спостереженням, час розриву сліз-

ної плівки (тест Норна) не досягав норми у 10 секунд та медіана дослідження становила 7 секунд (розподіл 2–9 секунд).

Результати обстеження пацієнтів за тестом Ширмера були дещо кращими: у 32 % пацієнтів (12 осіб) смужки були зволожені на 10–30 мм за 5 хвилин (у 4 пацієнтів — 15 мм, у інших — 8–15 мм і більше), у двох пацієнтів (5 % обстежуваних) смужки зволожились на понад 30 мм менше ніж за 5 хвилин. Інші 23 пацієнти (62 % обстежуваних) мали виражену недостатність продукції слюзи: тест Ширмера показав зволоження менше 10 мм за 5 хвилин.

Результати опитування пацієнтів за анкетною OSDI показали, що у всіх пацієнтів (100 % обстежуваних) наявна та чи інша стадія хвороби сухого ока. Серед усіх обстежуваних у 13,5 % пацієнтів (5 осіб) було встановлено легкий ступінь ХСО, у 73 % (27 осіб) — середній ступінь, у 13,5 % (5 осіб) — ХСО тяжкого ступеня.

Після повноцінного огляду та опитування пацієнти були випадково поділені на дві дослідні групи з метою виявлення оптимального способу лікування ХСО. Першій групі (19 пацієнтів) для полегшення симптомів було запропоновано використовувати 0,24% офтальмологічний розчин на основі натрію гіалуронату у вигляді очних крапель, другій групі (18 пацієнтів) — 0,05% офтальмологічний розчин на основі натрію гіалуронату у вигляді спрею.

Термін лікування становив 10 днів. Незважаючи на більшу концентрацію розчину натрію гіалуронату, що стандартно використовується для полегшення симптомів ХСО, пацієнти першої групи менше були задоволені результатом використання очних крапель порівняно з групою пацієнтів, які використовували офтальмологічний спрей.

У першій групі полегшення симптомів ХСО відмітили 8 пацієнтів (42 %), інші 11 пацієнтів (58 %) покращення не відчули. Під час більш детального опитування виявилось, що з 8 пацієнтів першої групи, які відмітили полегшення симптомів, 4 особи звертались за допомогою в закапуванні крапель до медичного персоналу.

У другій групі пацієнтів, які використовували зволожуючі препарати у вигляді спрею, полегшення симптомів хвороби сухого ока відмітили 16 осіб з 18 (89 %). Ніхто з цієї групи не звертався за додатковою допомогою сторонніх осіб при використанні офтальмологічного спрею.

На наступному етапі дослідження було запропоновано пацієнтам з першої групи також використовувати 0,05% офтальмологічний розчин натрію гіалуронату у вигляді спрею.

Через 10 днів у телефонному режимі проведено опитування цих пацієнтів щодо симптомів ХСО. З 19 осіб групи полегшення симптомів ХСО відмітили 17 осіб, при цьому жоден з пацієнтів не звертався за сторонньою допомогою при використанні крапель. Усі пацієнти однозначно відмітили, що препарат у вигляді спрею використовувати зручніше порівняно з краплями.

Висновок

Через збільшення тривалості життя поширеність хвороби Паркінсона значно зросла. Характерні ознаки паркінсонізму відчутно впливають на якість життя,

побут цих пацієнтів. Специфічні біохімічні процеси в організмі, притаманні перебігу даного захворювання, провокують виникнення ускладнень з боку інших органів і систем. Одним із таких ускладнень є підвищений ризик виникнення ХСО.

Результати наших досліджень продемонстрували, що у 95 % пацієнтів з хворобою Паркінсона діагностовано ХСО. Замісна терапія зволожуючими препаратами — найпоширеніший метод допомоги пацієнтам з ХСО у зменшенні прояву симптомів. Порівняння різних форм введення слюозозамінників (краплі, спрей) показало, що використання слюозозамінника у формі спрею було ефективним та зручним у 89 % пацієнтів, а у вигляді крапель — у 42 %. Враховувалось, що використання крапель у пацієнтів з хворобою Паркінсона викликало труднощі і потребувало додаткової допомоги, що не забезпечувало належного лікувального ефекту.

Таким чином, використання слюозозамінників у лікуванні ХСО у вигляді спрею у пацієнтів з хворобою Паркінсона є ефективнішим і зручнішим порівняно з використанням крапель.

References

1. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):939–953. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
2. Marino BLB, de Souza LR, Sousa KPA, et al. Parkinson's Disease: A Review from Pathophysiology to Treatment. *Mini Rev Med Chem.* 2020;20(9):754–767. doi: 10.2174/1389557519666191104110908.
3. Vijaratnam N, Simuni T, Bandmann O, Morris HR, Foltynie T. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021 Jul;20(7):559–572. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00061-2.
4. Schapira AH. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2009 Jan;30(1):41–47. doi: 10.1016/j.tips.2008.10.005.
5. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. April 11 - World Parkinson's Day. Available from: <https://phc.org.ua/news/11-kvitnya-vsesvitniy-den-borotbi-z-khvoroboyu-parkinsona>. Ukrainian.
6. Bioussé V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):177–180. doi: 10.1212/01.wnl.0000103444.45882.d8.
7. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain.* 2016 Nov 1;139(11):2827–2843. doi: 10.1093/brain/aww175.
8. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain.* 2009 May;132(Pt 5):1128–1145. doi: 10.1093/brain/awp068.
9. Ekker MS, Janssen S, Seppi K, et al. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Jul;40:1–10. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.014.
10. Visser F, Vlaar AMM, Borm CDJM, et al. Diplopia in Parkinson's disease: visual illusion or oculomotor impairment? *J Neurol.* 2019 Oct;266(10):2457–2464. doi: 10.1007/s00415-019-09430-w.

11. Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Med Sci Monit.* 2014 Nov 11;20:2243-2249. doi: 10.12659/MSM.890861.
12. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
13. Ungureanu L, Chaudhuri KR, Diaconu S, Falup-Pecurariu C. Dry eye in Parkinson's disease: a narrative review. *Front Neurol.* 2023 Aug 1;14:1236366. doi: 10.3389/fneur.2023.1236366.
14. Blinchevsky S, Ramasubramanian A, Borchman D, Sayied S, Venkatasubramanian K. Meibum Lipid Composition and Conformation in Parkinsonism. *EC Ophthalmol.* 2021 Apr;12(4):20-29.
15. Vázquez-Vélez GE, Zoghbi HY. Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology. *Annu Rev Neurosci.* 2021 Jul 8;44:87-108. doi: 10.1146/annurev-neuro-100720-034518.
16. Kivelä T; Finnish Medical Society Duodecim; Ministry of Health of Ukraine. Dry eye syndrome: EMB Guideline 00809. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3589>. Ukrainian.
17. Demirci S, Gunes A, Koyuncuoglu HR, Tok L, Tok O. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2016 Aug;37(8):1247-1252. doi: 10.1007/s10072-016-2574-1.
18. Ulusoy EK, Ulusoy DM. Evaluation of corneal sublayers thickness and corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2021 Oct;131(10):939-945. doi: 10.1080/00207454.2020.1761353.
19. Söğütü Sarı E, Koç R, Yazıcı A, et al. Tear Osmolarity, Break-up Time and Schirmer's Scores in Parkinson's Disease. *Turk J Ophthalmol.* 2015 Aug;45(4):142-145. doi: 10.4274/tjo.46547.
20. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, Maag KP. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jan;133(1):135-137. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01196-5.
21. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet.* 2024 Jan 20;403(10423):283-292. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01419-8.

Отримано/Received 12.11.2024

Рецензовано/Revised 25.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2024

Information about authors

K.Yu. Hrizhymalska, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: gkayarina@gmail.com; phone: +380 (97) 179-21-73; <https://orcid.org/0009-0007-0579-0645>

I.V. Komarovska, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Ophthalmology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; e-mail: innabaldynyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0602-5087>

T. Yu. Kukuruza, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Ophthalmology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; e-mail: kukuruzatatyana7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7445-1527>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

K.Yu. Hrizhymalska, I.V. Komarovska, T.Yu. Kukuruza
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Features of the use of tear substitutes, depending on the release form, in the treatment of dry eye disease in patients with Parkinson's disease

Abstract. Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease in the elderly in the world. According to statistics, the number of people with Parkinson's disease in 2030 will reach 10 million. Specific symptoms of parkinsonism such as tremors, bradykinesia, muscle stiffness affect the quality of life of these patients, and the ability to perform everyday manipulations. Necrosis of dopaminergic neurons in the substantia nigra, which is responsible for dopamine synthesis, leads to its reduced production, resulting in a decrease in blinking frequency, which is crucial for adequate moistening of the eye surface. Moreover, in patients with Parkinson's disease, a number of biochemical processes cause specific changes in the state of the tear film, for example, in the structure of the meibomian gland secretion, which is the outer layer of the tear film, ensures the retention of tears on the eye surface and prevents the evaporation of its water component. Today,

the treatment of dry eye disease is not always successful, even in patients without a history of comorbidities. The best results in reducing the manifestations of dry eye disease are achieved by prescribing tear substitutes. But given the main manifestations of Parkinson's disease, the usual use of tear substitutes in the form of eye drops causes difficulties and requires external assistance. The search for new methods of treating dry eye disease and ways of administering tear substitutes is extremely urgent. The understanding that the diagnosis of Parkinson's disease is irreversible and that patients with it will live long lives forces doctors of all specialties who have anything to do with the symptoms in such patients to make their lives as easy as possible and to make aging as comfortable as possible.

Keywords: Parkinson's disease; dry eye disease; parkinsonism; therapy with tear substitutes